

Влияние гидролизата из морских моллюсков РАПАМИД® на функциональное состояние мозга и иммунной системы у пациентов с начальными проявлениями атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатии

Хроническая церебральная недостаточность представляет важнейшую медико-социальную проблему. В структуре патогенетических механизмов формирования хронической сосудистой патологии головного мозга, значительное место занимает атеросклероз. Для атеросклеротического поражения мозговых сосудов характерно прогрессирование и широкий диапазон клинических проявлений от начальных стадий до атеротромботического инсульта [17].

У лиц пожилого возраста течение атеросклероза сосудов головного мозга характеризуется феноменологическим многообразием, обусловленным сочетанием возрастных изменений и атеросклеротическим процессом. Широкая распространенность атеросклеротического поражения сосудов головного мозга в популяции и рост частоты инсульта, обусловленного атеросклерозом, определяет актуальность разработки эффективных методов профилактики и лечения, базирующихся на фундаментальных знаниях о патофизиологических механизмах формирования и течения атеросклеротического процесса [22, 25, 31].

В настоящее время, разработаны мультимодальные системы профилактики и терапии атеросклероза, и особое место отводится препаратам растительного и животного происхождения, так как их влияние физиологично, и отсутствует побочное действие [15, 20, 29]. В настоящей статье рассмотрено влияние гидролизата из мяса моллюсков мидии и рапанов РАПАМИД® (производство ООО «Мэрикон», г. Севастополь, Украина), выращенных на морских плантациях в экологически чистых акваториях Черного моря, на функциональное состояние мозга и иммунной системы, у пациентов пожилого возраста с атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией I ст.

Клиническая характеристика больных

В исследование было включено 45 пациентов пожилого возраста с атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией I ст. (АДЭ I ст). Диагноз ставился на основании результатов неврологических и нейропсихологических исследований, данных ультразвукового дуплексного сканирования сосудов головы и шеи, электроэнцефалографии, ЭКГ, МРТ головного мозга и соответствовал классификации Е.В. Шмидта [30]. Пациенты на период приема гидролизата, других препаратов не принимали.

Методы исследования

- клинико-неврологический осмотр,
- анализ состояния церебральной гемодинамики в экстра- и интракраниальных сосудах каротидного бассейна на приборе En visor (Philips),

- изучение структуры биоэлектрической активности головного мозга на 16-ти канальном электроэнцефалографе Neurofax eeg,
- относительный и абсолютный уровень субпопуляций лимфоцитов св3, 4, 8, 16, 20, 25, 95,
- функциональная активность лимфоцитов в тесте пролиферации с т и в митогенами (фга, декстан сульфат),
- уровень циркулирующих иммунных комплексов,
- уровень нейроантител к нейроспецифическим белкам s100, nse, общему мозговому антигену.

Комплексное обследование пациентов проводили до и после курсового приема РАПАМИДА®. Пациенты принимали гидролизат в течение 20 дней по 1 десертной ложке 2 раза в день. РАПАМИД® получен с помощью кислотно-щелочного гидролиза, который сохраняет состав нативных биологически активных веществ. Препарат одобрен МОЗ Украины (№05.03.02-0417122 от 12.02.2006).

Результаты и обсуждение

Для больных с начальными проявлениями церебрального атеросклероза характерно снижение мозгового кровотока, увеличение мощности медленных ритмов в общей структуре биоэлектрической активности головного мозга [9, 12, 16, 23], изменение липидного обмена, снижение активности антиоксидантной системы, содержания нейромедиаторов в ЦНС. Для коррекции этих функционально-биохимических изменений у больных с начальными проявлениями церебрального атеросклероза применяются препараты вазоактивные, ноотропные, антиоксиданты, аминокислоты [23, 25, 35].

Принимая во внимание состав гидролизата моллюсков, наличие аминокислот, жирных кислот, антиоксидантов, микроэлементов, был проведен анализ влияния гидролизата на функциональное состояние мозга и иммунной системы у больных с начальными проявлениями церебрального атеросклероза. Прежде чем предоставить результаты этого анализа, рассмотрим состав гидролизата. Установлено, что РАПАМИД® содержит 21 аминокислоту, их них 10 - незаменимых (табл. 1). Аминокислоты используются в качестве строительного материала для синтеза специфических белков, ферментов, гормонов и нейромедиаторов [5].

Таблица 1 - Содержание аминокислот в РАПАМИДЕ®

Аминокислота	Количество, мг/100 г	%
Незаменимые, в т.ч.:		
Лейцин	49,75	6,57
Лизин	43,25	5,71
Аргинин	31,85	4,21

Треонин	28,22	3,73
Фенилаланин	25,06	3,31
Валин	23,72	3,13
Метионин	16,96	2,24
Изолейцин	16,02	2,12
Гистидин	8,07	1,07
Триптофан*	+	+
Заменяемые, в т.ч.:		
Глутаминовая кислота	111,48	14,72
Глицин	94,64	12,50
Аспарагиновая кислота	90,29	11,93
Аланин	82,86	10,94
Серин	48,19	6,36
Пролин	31,15	4,11
Тирозин	30,29	4,00
Таурин	14,06	1,86
Орнитин	7,28	0,96
ГАМК	2,86	0,38
Цистин	1,13	0,15
Сумма	757,12	100

* - триптофан присутствует, но количественно не определяли.

В гидролизате содержатся следующие аминокислоты: гамма-аминомасляная кислота, глутамин, глицин, тирозин, триптофан, глутамин, характеризующиеся нейротропным действием и являющиеся и предшественниками различных нейромедиаторов (серотонин, норадреналин, адреналин, дофамин, мелатонин), важных для функционирования мозга [4].

Так, триптофан – аминокислота, является биологическим прекурсором таких нейромедиаторов, как серотонин и мелатонин, чрезвычайно важных ингредиентов регуляции функционального состояния мозга, уровня психоэмоциональной и мнестической деятельности, циркадных биоритмов.

Аминокислоты лейцин, аланин, аргинин, изолейцин, орнитин, ГАМК участвуют в регуляции энергетического обмена и регулируют действие тормозных нейромедиаторов и энергетические процессы мозга, улучшает утилизацию глюкозы. Необходимо отметить и аминокислоты, которые выполняют функцию антиоксидантов, это цистеин, глицин, таурин, гистидин. Мощным

антиоксидантом является цистеин, при сочетании с витамином С и селеном, действие цистеина усиливается.

В гидролизате РАПАМИД® имеются аминокислоты, участвующие в регуляции иммунной системы, это лизин, аргинин, аспарагиновая кислота, аланин, серин, орнитин, тронин. Установлено, что аргинин в сочетании с пролином и витамином С, повышают активность иммунной системы и снижают содержание липопротеидов низкой плотности. Аспарагиновая аминокислота активизирует процесс образования иммуноглобулинов, антител и синтез ДНК и РНК.

Акцент в анализе состава аминокислот в гидролизате следует сделать и на аргинине, так как оксид азота образуется путем окисления L-аргинина. Как известно, 7 синаптические и сосудистые реакции опосредуются оксидом азота [20].

Таким образом, аминокислотный состав гидролизата моллюсков свидетельствует о его широком функциональном и биохимическом диапазоне. В гидролизате обнаружено 38 жирных кислот, из них 15 – ненасыщенных, которые составляют почти половину от общего пула жирных кислот (табл. 2). Как известно, жирные кислоты выполняют энергетическую и пластическую функции, участвуют в построении биологических мембран.

Таблица 2 - Содержание жирных кислот в РАПАМИДЕ®

Название жирной кислоты	Содержание, %
Насыщенные	53,41
Мононенасыщенные, в т.ч.:	17,16
Лауролеиновая (C12:1ω3)	0,08
Миристолеиновая (C14:1ω5)	0,94
Пальмитолеиновая (C16:1ω7)	6,56
Гептадеценовая (C17:1 ω13)	0,81
Олеиновая (C18:1ω9)	4,35
Гондовая (C20:1ω9)	4,50
Полиненасыщенные, в т.ч.:	29,43
Гексадекадиеновая (C16:2 ω7)	1,70
Линолевая (C18:2ω6)	5,27
Линоленовая (C18:3ω3)	3,00
Эйкозадиеновая (C22:2ω9)	2,33
Арахидоновая (C20:4ω6)	8,23
Докозатриеновая (C20:3ω6)	1,33
Докозатетраеновая (C22:4 ω6)	0,37
Эйкозопентаеновая (C20:5ω3)	0,83
Докозагексаеновая (C22:6ω3)	6,37

Ненасыщенные жирные кислоты принимают также участие и в синтезе биологически активных веществ, простагландинов. В группе ненасыщенных жирных кислот, линолевая кислота при участии магния, селена, цинка и витаминов В, А, Е, превращается в гамма-леноловую кислоту, а

затем - в простагландин E11, которые активизируют иммунную систему, влияет нормализующе на уровень инсулина и оказывают противовоспалительное действие.

К омега-3-жирным кислотам относятся арахидоновая кислота, также необходимая для синтеза диенолических простагландинов, регулирующих метаболизм белка в мышечной ткани. В гидролизате содержатся также полиненасыщенные жирные кислоты алифатического ряда важных биологически активных соединений. Особое значение в этом ряду имеют полиеновые кислоты – эйкозотриеновая, эйкозотетраеновая, эйкозопентаеновая. Полиеновые кислоты являются не только структурными компонентами липидов клеточных мембран, липопротеидных комплексов нейронов и миокардиоцитов, но предшественниками целого ряда биологически важных метаболитов – циклопентенов, простоглицинов, тромбоксанов, лейкотриенов, липоксинов. РАПАМИД® содержит большой спектр минеральных веществ и витаминов (А, Е, РР, V, группа В (В1, В2, В6, В12), провитамины). Роль микроэлементов в организме чрезвычайно многообразна [8]. Следует отметить высокое содержание в РАПАМИДЕ® таких биохимических важных минеральных веществ, как калий, кальций, железо (240 - 630 мкг/г вещества). Всего в гидролизате содержится более 30 макро- и микроэлементов, в том числе имеющие большое биологическое значение для состава витаминов, коферментов (Co, Cu, Zn, Mn, Fe и др.). В РАПАМИДЕ® представлены витамины А и Е, являющиеся антиоксидантами, что, несомненно, способствует повышению активности антиоксидантной системы.

Ранее было показано, что РАПАМИД® оказывает антиоксидантное действие, снижает содержание продуктов перекисного окисления липидов и увеличивает прооксидантно-оксидантное соотношение [18].

Таким образом, вышеописанные состав и свойства гидролизата свидетельствуют о антиоксидантом, антигипоксантном, мембранстабилизирующем действием, способности активировать энергосинтезирующие процессы, улучшать нейромедиаторные функции, что позволяет прогнозировать перспективы его применения в профилактике и терапии атеросклероза.

Комплексный анализ влияния РАПАМИДА® на субъективные и объективные показатели, характеризующие общее состояние пациентов с атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией I ст., показал, что биопрепарат оказывает мультимодальное действие.

У пациентов после курсового приема РАПАМИДА® отмечается улучшение субъективного состояния:

- уменьшилась интенсивность, и выраженность головных болей (до лечения - $1,4 \pm 0,19$, после лечения $0,4 \pm 0,15$ балла, соответственно),
- уменьшилось головокружение (до - $1,0 \pm 0,17$ и после - $0,48 \pm 0,15$ балла),
- уменьшился шума в голове (до - $0,68 \pm 0,14$ и после - $0,12 \pm 0,06$ балла),
- уменьшилась утомляемость (до - $1,76 \pm 0,18$ и после - $1,08 \pm 0,16$ балла),
- улучшился сон (до - $1,24 \pm 0,2$ и после - $0,68 \pm 0,17$ балла),
- улучшилась память (до лечения - $1,64 \pm 0,18$ и после - $0,96 \pm 0,15$ балла).

Интегральной характеристикой функционального состояния ЦНС является структура биоэлектрической активности мозга. Для оценки механизма действия различных препаратов применяется метод фармако ЭЭГ [7, 14, 21].

Анализ влияния РАПАМИДА® на динамику биоэлектрической активности головного мозга показал, что гидролизат оказывает положительное влияние на структуру биоэлектрической активности головного мозга у пациентов с атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией 1 ст. (табл. 4-7).

В табл. 3 и на рис. 1 представлены изменения мощности дельта-ритма, согласно которым отмечается статистически достоверное снижение мощности в диапазоне дельта-ритма возникает преимущественно в правом полушарии в трех областях (лобной, центральной и затылочной). Максимальное снижение мощности отмечается в центральной области этого полушария (до лечения $0,70 \pm 0,06$, после лечения $0,58 \pm 0,03$ мкВ). В левом полушарии статистически достоверно уменьшалась мощность в диапазоне дельта-ритма только в затылочной области (до лечения $0,63 \pm 0,04$, после лечения $0,59 \pm 0,04$ мкВ) (рис. 1).

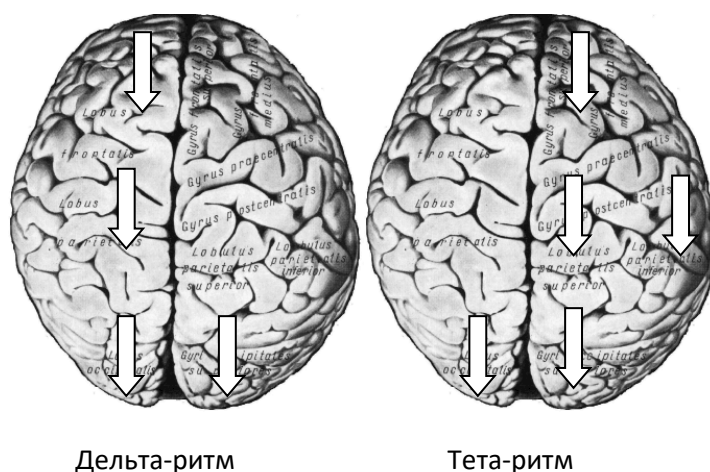


Рисунок 1 – Направленность изменений медленных ритмов у пациентов с АДЭ 1 ст. под влиянием курсового приема РАПАМИДА®, мкВ

Таблица 3 – Показатели мощности в диапазоне дельта-ритма у пациентов АДЭ I ст. до и после курсового приема РАПАМИДА®, мкВ

Лобная	Левое	F1	$0,66 \pm 0,04$	$0,65 \pm 0,05$
	Правое	F2	$0,65 \pm 0,06$	$0,56 \pm 0,04^*$
	Левое	F3	$0,69 \pm 0,03$	$0,68 \pm 0,04$
	Правое	F4	$0,69 \pm 0,05$	$0,59 \pm 0,03^*$
	Левое	F7	$0,51 \pm 0,02$	$0,51 \pm 0,04$
	Правое	F8	$0,52 \pm 0,04$	$0,53 \pm 0,04$
Центральная	Левое	C3	$0,68 \pm 0,03$	$0,64 \pm 0,05$
	Правое	C4	$0,70 \pm 0,06$	$0,58 \pm 0,03^*$
	Левое	P3	$0,67 \pm 0,04$	$0,60 \pm 0,04$

	Правое	P4	0,68±0,06	0,59±0,03*
Затылочная	Левое	O1	0,63±0,04	0,59±0,04*
	Правое	O2	0,67±0,06	0,58±0,06*
Височная	Левое	T3	0,55±0,03	0,52±0,03
	Правое	T4	0,57±0,06	0,50±0,04
	Левое	T5	0,54±0,03	0,52±0,03
	Правое	T6	0,57±0,06	0,53±0,03

Примечание: * - статистически достоверные отличия до и после лечения ($p < 0,05$)

У пациентов после курсового приема РАПАМИДА® также снижается мощность в диапазоне тета-ритма (рис. 1, табл. 4).

Таблица 4 – Показатели мощности в диапазоне тета-ритма у пациентов АДЭ I ст. до и после курсового приема РАПАМИДА®, мкВ

Области мозга			До лечения	После лечения
Лобная	Левое	F1	0,88±0,11	0,85±0,10
	Правое	F2	0,76±0,07	0,71±0,07
	Левое	F3	1,07±0,12	0,92±0,12*
	Правое	F4	0,90±0,09	0,81±0,09
	Левое	F7	0,69±0,06	0,56±0,06*
	Правое	F8	0,62±0,07	0,55±0,06
Центральная	Левое	C3	1,06±0,05	0,84±0,03*
	Правое	C4	0,95±0,12	0,80±0,06
	Левое	P3	1,03±0,05	0,75±0,12*
	Правое	P4	0,96±0,05	0,83±0,12
Затылочная	Левое	O1	0,91±0,03	0,70±0,04*
	Правое	O2	0,94±0,04	0,78±0,03*
Височная	Левое	T3	0,77±0,10	0,57±0,07*
	Правое	T4	0,73±0,12	0,63±0,08
	Левое	T5	0,75±0,09	0,58±0,11
	Правое	T6	0,79±0,12	0,79±0,13

Примечание: * - статистически достоверные отличия до и после лечения ($p < 0,05$)

Снижение мощности в диапазоне тета-ритма более выражено в левом полушарии и отмечается в лобной, центральной, затылочной областях. Максимальное снижение интенсивности тета-ритма установлено в левой центральной области (до лечения 1,06±0,05, после - 0,84±0,03 мкВ). В правом полушарии статистически достоверно снижение мощности в диапазоне тета-ритма характерно только для затылочной области (до лечения 0,94±0,04, после - 0,78±0,03 мкВ).

Итак, влияние РАПАМИДА® на мощность медленных ритмов у пациентов с атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией 1 ст., имеет полушарные особенности, характеризующиеся более выраженным снижением мощности в диапазоне дельта-ритма в правом полушарии, а в диапазоне тета-ритма в левом полушарии. Эти особенности обусловлены морфофункциональной асимметрией мозга [27].

Функциональным ядром организации биоэлектрической активности головного мозга является альфа-ритм, что определяет информативность анализа этого ритма для оценки функционального состояния мозга [3, 14, 34]. Анализ динамики показателей мощности в диапазоне альфа-ритма у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 1 ст. показал, что РАПАМИД® статистически достоверно повышает мощность в диапазоне альфа2-ритма (табл. 5, рис. 2). Так, в правом полушарии РАПАМИД® вызывает увеличение мощности в диапазоне альфа-2-ритма в лобной (до лечения $0,64 \pm 0,07$, после – $0,71 \pm 0,07$ мкВ) и затылочной ($0,86 \pm 0,16$ и $1,01 \pm 0,11$ мкВ соответственно) областях (рис. 2).

Таблица 5 – показатели мощности в диапазоне альфа-2-ритма у пациентов АДЭ I ст. до и после курсового приема РАПАМИДА®, мкВ

Области мозга			До лечения	После лечения
Лобная	Левое	F1	$0,70 \pm 0,08$	$0,73 \pm 0,06$
	Правое	F2	$0,64 \pm 0,07$	$0,71 \pm 0,07^*$
	Левое	F3	$0,79 \pm 0,10$	$0,78 \pm 0,07$
	Правое	F4	$0,71 \pm 0,09$	$0,78 \pm 0,08$
	Левое	F7	$0,52 \pm 0,05$	$0,55 \pm 0,04$
	Правое	F8	$0,47 \pm 0,04$	$0,49 \pm 0,04$
Центральная	Левое	C3	$0,88 \pm 0,11$	$0,91 \pm 0,11$
	Правое	C4	$0,78 \pm 0,10$	$0,84 \pm 0,12$
	Левое	P3	$1,03 \pm 0,13$	$0,97 \pm 0,15$
	Правое	P4	$0,99 \pm 0,12$	$0,97 \pm 0,20$
Затылочная	Левое	O1	$0,97 \pm 0,13$	$0,81 \pm 0,10$
	Правое	O2	$0,86 \pm 0,16$	$1,01 \pm 0,11^*$
Височная	Левое	T3	$0,68 \pm 0,10$	$0,65 \pm 0,06$
	Правое	T4	$0,57 \pm 0,06$	$0,66 \pm 0,07$
	Левое	T5	$0,73 \pm 0,11$	$0,63 \pm 0,06$
	Правое	T6	$0,72 \pm 0,07$	$0,74 \pm 0,10$

Примечание: * - статистически достоверные отличия до и после лечения ($p < 0,05$)

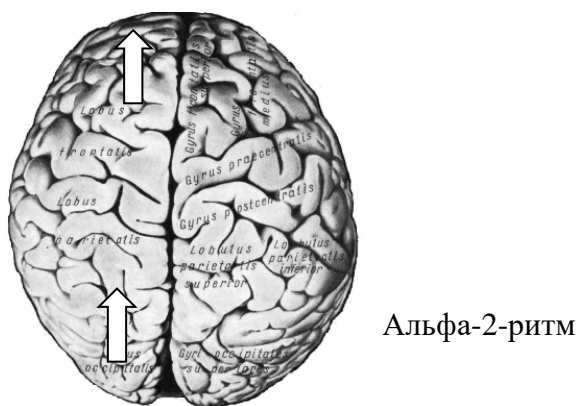


Рисунок 2 – Направленность изменений мощности в диапазоне альфа-2-ритма у пациентов с АДЭ 1 ст. под влиянием курсового приема РАПАМИДА[®], мкВ

Незначительно выражено влияние препарата на мощность в диапазоне бета-1 и бета-2-ритмов (рис. 3). Так, у пациентов под влиянием РАПАМИДА[®] только в правой полушарии снижается мощность в диапазоне бета-1-ритма в центральной (до лечения $0,49 \pm 0,03$, после - $0,43 \pm 0,02$ мкВ), затылочной (до лечения $0,46 \pm 0,04$, после - $0,42 \pm 0,02$ мкВ) и височной ($0,40 \pm 0,03$ и $0,37 \pm 0,02$ соответственно) областях и снижается мощность в диапазоне бета-2-ритма в височной области двух полушарий (до лечения справа $0,23 \pm 0,05$, слева - $0,24 \pm 0,05$, после лечения - $0,16 \pm 0,01$ и $0,17 \pm 0,01$ мкВ соответственно).

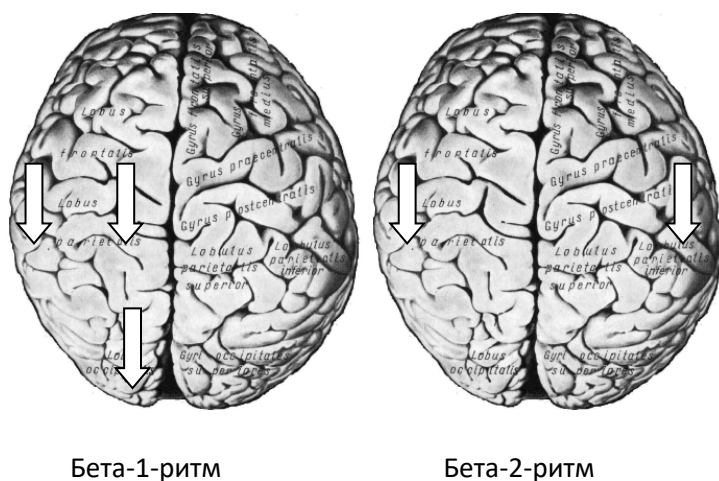


Рисунок 3 – Направленность изменений мощности в диапазоне бета-ритмов у пациентов с АДЭ 1 ст. под влиянием курсового приема РАПАМИДА[®], мкВ

Следует особо отметить, что РАПАМИД[®] вызывает у пациентов статистически достоверно увеличение частоты основного ритма ЭЭГ – альфа-ритма в двух полушариях (табл. 6, рис. 3).

Таблица 6 – Показатели частоты альфа-ритма у пациентов АДЭ I ст. до и после курсового приема РАПАМИДА[®], Гц

Области мозга			До лечения	После лечения
Лобная	Левое	F1	9,99±0,24	10,33±0,19
	Правое	F2	10,08±0,20	10,38±0,19
	Левое	F3	10,24±0,26	10,47±0,22
	Правое	F4	9,87±0,24	10,57±0,14*
	Левое	F7	10,49±0,22	10,79±0,11
	Правое	F8	10,41±0,24	10,78±0,21*
Центральная	Левое	C3	10,34±0,29	10,60±0,25
	Правое	C4	10,28±0,24	10,52±0,28
	Левое	P3	10,20±0,23	10,55±0,27
	Правое	P4	10,25±0,25	10,14±0,21
Затылочная	Левое	O1	10,26±0,17	11,83±0,21*
	Правое	O2	10,26±0,26	10,13±0,23
Височная	Левое	T3	10,42±0,25	11,07±0,24*
	Правое	T4	10,50±0,32	11,42±0,20*
	Левое	T5	10,54±0,29	10,78±0,28
	Правое	T6	10,06±0,22	10,05±0,22

Примечание: * - статистически достоверные отличия до и после лечения ($p < 0,05$)

В правом полушарии увеличивается частота

альфа-ритма в лобной и височной областях и левом полушарии в затылочной и височной областях. Наиболее активно под влиянием РАПАМИДА® увеличивается частота альфа-ритма в височной области головного мозга (до лечения справа 10,50±0,32, слева - 10,42±0,25, после лечения - 11,42±0,20 и 11,07±0,24 Гц соответственно) (рис. 4).

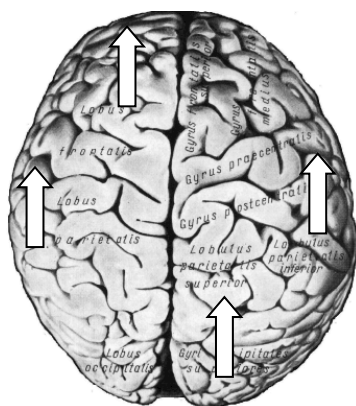


Рисунок 4 – Направленность изменений частоты альфа-ритма у пациентов с АДЭ 1 ст. под влиянием курсового приема РАПАМИДА®, Гц

Таким образом, РАПАМИД® у пациентов с атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией 1 ст. оказывает положительное влияние на биоэлектрическую активность головного мозга, характеризующееся снижением уровня мощности медленных ритмов, и повышением мощности и частоты альфа-ритма, который генерируется таламо-кортикальными структурами и ответственен за фундаментальные механизмы функционирования мозга [3, 34].

Принимая во внимание взаимосвязи метаболических и гемодинамических процессов и влияние РАПАМИДА® на биоэлектрическую активность головного мозга, был проведен параллельный анализ состояния церебральной гемодинамики до и после приема гидролизата. У пациентов под влиянием РАПАМИДА® увеличивается ЛССК и ЛДСК в отдельных сосудах каротидного и вертебробазиллярного бассейнов (табл. 7, рис. 5). Так, увеличивается ЛССК и ЛДСК в сосудах каротидного бассейна: в правой общей сонной артерии (ОСА), в двух средних мозговых артериях (СМА) и сосудах вертебробазиллярного бассейна – в левой позвоночной артерии (ПА) и базилярной артерии (БА). Вазоактивное действие препарата характеризуется снижением периферического сопротивления.

Таблица 7 – Показатели церебральной гемодинамики у пациентов с АДЭ 1 ст. под влиянием РАПАМИДА®

Артерия	Полушарие	ЛССК		ЛДСК	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОСА	Левое	75,4±2,25	75,9±2,42	23,1±1,7	22,3±0,9
	Правое	70,3±2,85	72,2±2,12	19,9±1,2	22,1±0,7*
ВСА	Левое	64,8±2,2	67,5±1,55	27,7±1,2	29,2±1,3*
	Правое	68,7±1,67	71,1±1,1*	26,5±1,4	29,6±1,6*
ПА	Левое	40,7±1,46	42,7±1,48*	14,3±1,5	16,1±0,9*
	Правое	33,9±2,35	35,9±2,91	12,7±0,9	13,1±1,2
СМА	Левое	91,1±2,05	100,7±2,75*	45,1±2,3	51,5±1,03*
	Правое	90,3±2,16	101,8±2,98*	42,6±2,1	49,8±1,4*
ЗМА	Левое	47,7±2,17	48,5±2,43	23,1±2,1	24,2±1,7
	Правое	49,3±1,42	49,7±2,12	23,2±1,2	23,4±1,1
БА		56,4±2,07	61,4±2,8	26,4±1,8	26,8±1,6

Примечание: * - статистически достоверные отличия до и после лечения ($p < 0,05$)

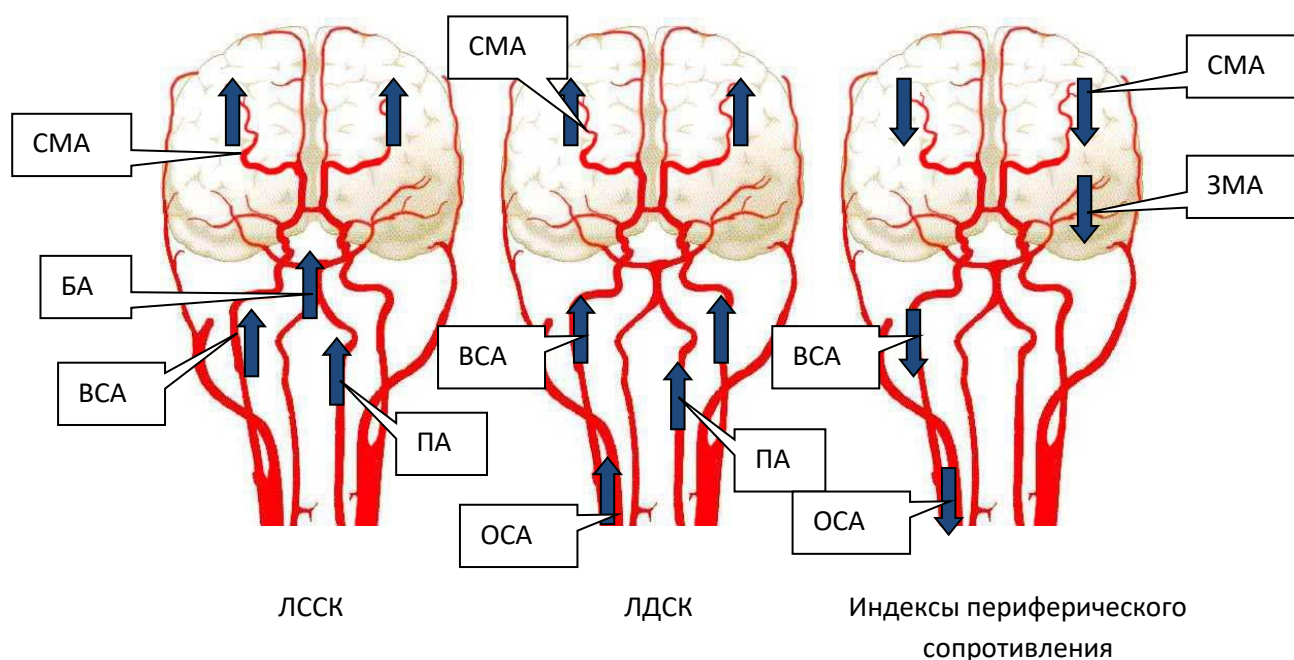


Рисунок 5 – направленность статистически достоверных изменений показателей церебральной гемодинамики у пациентов с АДЭ 1 ст. под влиянием курсового приема РАПАМИДА®

Таблица 8 – Показатели индексов периферического сопротивления у пациентов с АДЭ 1 ст. под влиянием РАПАМИДА®

Артерия	Полушарие	Pi		Ri	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОСА	Левое	1,41±0,09	1,40±0,07	0,67±0,02	0,69±0,01
	Правое	1,54±0,09	1,45±0,04*	0,7±0,01	0,7±0,01
ВСА	Левое	0,89±0,05	0,90±0,05	0,53±0,04	0,55±0,02
	Правое	1,03±0,05	0,91±0,03*	1,32±0,49	0,57±0,01*
ПА	Левое	1,18±0,07	1,03±0,05	0,63±0,02	0,62±0,02
	Правое	1,06±0,06	1,15±0,09	0,62±0,02	0,64±0,03
СМА	Левое	0,78±0,08	0,7±0,02	0,51±0,03	0,49±0,009*
	Правое	0,8±0,04	0,72±0,02*	0,56±0,04	0,51±0,009*
ЗМА	Левое	0,78±0,06	0,72±0,02	0,52±0,02	0,49±0,01*
	Правое	0,78±0,05	0,79±0,06	0,52±0,02	0,51±0,02
БА		0,8±0,05	0,81±0,05	0,53±0,02	0,54±0,02

Примечание: * - статистически достоверные отличия до и после лечения ($p < 0,05$)

Как видно из представленных в таблице 9 данных, у пациентов с начальной атеросклеротической энцефалопатией под влиянием РАПАМИДА® снижается индекс периферического сопротивления (Pi) в правых ОСА, внутренних сонных артериях (ВСА), СМА и индекс резистентности сосудистой стенки (Ri) в левой СМА и задней мозговой артерии (ЗМА).

Данные о влиянии РАПАМИДА® на мозговое кровообращение у пациентов с атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией 1 ст. свидетельствуют о вазоактивном действии препарата, характеризующееся повышением скорости кровотока и снижением периферического сопротивления в сосудах каротидного и ВБ бассейнов.

Атеросклеротический процесс характеризуется изменением иммунной системы: снижением клеточного иммунитета, повышением аутоиммунных процессов.

Учитывая, что в гидролизате содержится ряд веществ, в частности, аминокислоты, антиоксиданты, участвующих в регуляции функциональной активности иммунной системы, был проведен анализ влияния РАПАМИДА® на функциональную активность лимфоцитов, уровень циркулирующих иммунных комплексов и нейротител к нейроспецифическим белкам.

У пациентов с атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией 1 ст. установлены высокие уровни аутоантител, особенно к белку S-100 и нейронспецифической энлазе (соответственно 23,8; 28,4). После приема гидролизата отмечается снижение содержания аутоантител ко всем тестируемым белкам соответственно (12,1; 26,1) (табл. 9).

Таблица 9 - Содержание аутоантител у пациентов с атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией 1 ст. до и после приема РАПАМИДА®

Прием \ Содержание	S 100	Нейроспецифическая энолаза (NSE)	Общемозговой антиген
До	23,8	28,1	35,9
После	12,1	26,1	32,9

Снижение уровня нейронантител в крови у пациентов с атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией 1 ст. после приема РАПАМИДА® свидетельствует об улучшении нейроаутоиммунных реакций в организме.

У больных гидролизат влияет на относительные и абсолютный уровень субпопуляций лимфоцитов (СД 3,4,8,16,20,25,95), на функциональную активность лимфоцитов в тесте пролиферации с Т и В митогенами (ФГА, декстран сульфат) уровень иммунных комплексов (табл. 10).

Таблица 10 - Показатели иммунитета у пациентов до и после приема РАПАМИДА®

Показатели		до приема	после приема
Лейкоциты		6,05	32,5
Лимфоциты		5,7	29,1
СД %	3	70,4	69,8
	4	3,93	3,6
	8	29,2	29,2
	20	10,7	12,3
	16	10,6	12,7
	95	1,2	1,4
	25	1,3	2,0
СД абсолютные значения	3	1306	1142,2
	4	720,5	579,5
	8	542,5	474,7
	20	193	199,4
	16	196,2	198,7
	95	15,7	22,1
	25	34,3	28,5
РБТЛ %	сп	4,1	2,7
	Фга	53,7	45
	Ф+И	52	51,5
	дек	42,5	41
	ма	4,9	5,5
ЦИК		123,6	121,1
Аутоантитела	обм	35,9	32,9
	S-100	23,8	12,1
	NSE	28,4	26,1
	оча	31,4	30,1

Согласно представленным данным в табл. 10, у пациентов отмечен дисбаланс в составе СД 4 и СД 8 субпопуляций в сторону увеличения до 40% СД хелперных лимфоцитов. После курсового приема РАПАМИДА® отмечается изменение показателей клеточного иммунитета. Снижается уровень лейкоцитов крови, СД 3 и СД 4 до уровня, характерного для здоровых пациентов (57,1±2,1%29,4±1,4%), что свидетельствует о нормализующем действии на клеточный иммунитет и воспалительные процессы. РАПАМИД® достоверно не оказывает влияния на содержание В лимфоцитов (СД-20) и натуральных киллеров (СД-16) клеток. Процентное содержание их было одинаковым как до, так и после приема препарата. Нужно отметить, что прием препарата оказывал влияние и на функциональную активность лимфоцитов в тесте пролиферации с митогенами. Установлено снижение торможения пролиферативной активности Т и В клеток после приема препарата. У пациентов под влиянием РАПАМИДА® существенно снижался уровень циркулирующих иммунных комплексов, так если до приема препарата уровень их был в 1,5 раза выше нормы 125 у.е. при контроле 85 у.е., то после лечения он снизился до 91 у.е.

Таким образом проведенное исследование иммунного статуса у больных до и после приема препарата РАПАМИДА® на основе гидролизата морских моллюсков, показало умеренное противовоспалительное и избирательное иммунокорректирующее действие в основном на Т клеточное звено иммунитета.

Заключение

В результате комплексного анализа влияния РАПАМИДА® на функционально-биохимические показатели у пациентов с атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией 1 ст. установлено его мультифакторное действие. У пациентов препарат улучшает общее состояние, уменьшает интенсивность и выраженность головных болей, головокружения, шума в голове, утомляемости, улучшает сон, память, координацию движений. РАПАМИД® способствует положительной реорганизации биоэлектрической активности головного мозга, уменьшает удельный вес в общей структуре ЭЭГ мощности в диапазоне медленных ритмов на фоне увеличения мощности и частоты альфа-ритма. Настоящая динамика биоэлектрической активности головного мозга свидетельствует об активизации морфо-функциональных структур, генерирующих основной ритм ЭЭГ, что, вероятно, обусловлено нейромедиаторными механизмами за счет аминокислот глицина, фенилаланина, серина, триптофана и представленных нейромедиаторов (серотонин, ГАМК). Препарат имеет и выраженный вазоактивный механизм: улучшает мозговой кровоток за счет увеличения скоростных показателей и снижения периферического сопротивления в отдельных сосудах каротидного и вертебро-базиллярного бассейнов у больных с атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией 1 ст. Обращает внимание, что РАПАМИД® улучшает мозговой кровоток как в сосудах каротидного, так и вертебро-базиллярного бассейнов. Вазоактивный эффект, вероятно, обусловлен действием препарата: антиоксидантным, противовоспалительным, медиаторным

действием и улучшением эндотелиальной функции сосудов за счет аргинина воздействующего на обмен NO. У пациентов с атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией 1 ст. РАПАМИД® оказывает иммунокорректирующее влияние, характеризующееся снижением уровня аутоантител, повышением активности Т клеточного звена иммунитета.

Выводы:

1. У больных с атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией 1 ст. под влиянием курсового приема РАПАМИДА® улучшается общее самочувствие и снижается выраженность неврологических проявлений, обусловленных церебральной сосудистой недостаточностью.

2. РАПАМИД® вызывает положительную реорганизацию структуры биоэлектрической активности головного мозга у больных с атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией 1 ст.

3. У больных с атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией 1 ст. после курсового приема РАПАМИДА® в общей структуре ЭЭГ снижается удельный вес мощности в диапазоне дельта- и тета-ритма в отделах двух полушарий. Снижение мощности в диапазоне дельта-ритма более выражено в правом полушарии в 3-х областях мозга, в левом – в одной области; более активно снижается мощность в диапазоне тета-ритма в левом полушарии (в 4-х областях), чем в правом (1 область).

4. Изменения мощности в диапазоне альфа, бета-ритмов под влиянием РАПАМИДА® имеет полушарные особенности. Статистически достоверный рост мощности в диапазоне альфа-2 и бета-1-ритмов характерен преимущественно для правого полушария.

5. У пациентов с атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией 1 ст. РАПАМИД® повышает функционально-метаболическую активность таламо-кортикальной системы мозга, о чем свидетельствует статистически достоверное увеличение частоты основного ритма ЭЭГ – альфа-ритма в двух полушариях.

6. РАПАМИД® оказывает вазоактивное действие на церебральную гемодинамику у лиц с атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией 1 ст., увеличивая скорость мозгового кровотока в отдельных сосудах экстра- и интракраниального отдела каротидного (ВСА, СМА) и вертебро-базиллярного (ПА, ОА) бассейнов и снижает индексы периферического сопротивления в сосудах каротидного бассейна (ОСА, ВСА, СМА).

7. У пациентов с дисциркуляторной атеросклеротической энцефалопатией 1 ст. РАПАМИД® оказывает иммунокорректирующее влияние, преимущественно в результате повышения активности Т клеточного звена иммунитета.

Литература

1. Антипенко Е.А. Адаптогенные эффекты мексидола при хронической ишемии головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. - № 3 (том 112). – С. 44-49.
2. Антипенко Е.А., Густов А.В. Рациональная фармакотерапия хронической ишемии головного мозга // Методические рекомендации. – Санкт-Петербург, 2010. – 25 с.
3. Базанова О.М. Современная интерпретация альфа-активности ЭЭГ // **Международный неврологический журнал.** – 2011. – №8 (46). – С.
4. Бархатова В.П. Нейротрансмиттерная организация и функциональное значение мозжечка // Анналы неврологии. – 2010. – том 4, №3. – С. 44-49
5. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия // М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2008. – 704 с.
6. Гераскина Л.А., Фонякин А.В., Суслина З.А. Эндотелиальная дисфункция и эластические свойства сосудистой стенки при гипертонических ишемических цереброваскулярных заболеваниях // Анналы неврологии. – 2009. – том 3, №2. – С. 4-8.
7. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография // М.: МЕДпресс-информ., 2004. – 624 с
8. Громова О.А. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии // Москва. – 2001. – 270 с.
9. Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии // М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2009. – 296 с.
10. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. - М.: Медицина, 2001. – 250 с.
11. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Чуканова Е.И. Семакс в профилактике прогрессирования и развития обострений у больных с дисциркуляторной энцефалопатией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005. – № 2. – С. 23-28.
12. Дамулин И.В., Захаров В.В. Дисциркуляторная энцефалопатия: метод. рекоменд. / под ред. Н.Н. Яхно. – М., 2000. – 31 с.
13. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга // М.: Миклош. – 2007. – 192 с.
14. Кропотов Ю.Д. Количественная ЭЭГ, когнитивные вызванные потенциалы мозга человека и нейротерапия // Перевод с англ. под редакцией В.А. Пономарева.- Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2010. – 512 с.
15. Кузнецова С.М. Атеротромботический и кардиоэмболический инсульт (восстановительный период) // Макаров: КЖТ «София», 2011. – 188 с.
16. Кузнецова С.М., Скрипченко А.Г. Влияние перпарата Цефавора на эмоционально- мнестические функции мозга у больных с начальной стадией атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатии // Психічне здоров'я. – К., 2013. – № 1-2. – С. 33-39.

17. Левин О.С. Подходы к диагностике и лечению когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // Трудный пациент. – 2008. – том 6, № 11. – С. 24-30.
18. Маковецька Л.І., Ганжа О.Б., Гриневич Ю.П., Родіонова Н.К., Рябушко В.І., Дружина М.О. Модифікація окисного метаболізму біологічно активним препаратом рапамід у мишей із різною радіочутливістю // Ядерна фізика та енергетика. – 2009. – том 10, №3. – С. 306-309.
19. Мачерет Є.Л., Паламарчук І.С., Коваленко О.Є. Атеросклеротична дисциркуляторна енцефалопатія (диференційний підхід до лікування) / Київ: Здоров'я, 2005. – 92 с.
20. Мойбенко А.А. Биофлаваноиды как органопротекторы // К.: НПП «Издательство «Наукова думка», 2012. – 274 с.
21. Островая Т.В., Черний В.И., Андропова И.А. Исследование реактивности ЦНС в ответ на фармакологическое воздействие (Тиоцетам) // Международный неврологический журнал. – 2007. – №2 (12). – С. 53-62.
22. Силина Е.В., Румянцева С.а., Афанасьев В.В. и др. Антиоксидантная энергокорекция при острой и хронической цереброваскулярной патологии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – № 10. – С. 88-94.
23. Стариков П.В., Крылова А.С., Степанова Е.Ю. Эффективность Омарона у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией // РМЖ. – 2011. – том 19, № 9. – С. 48-53.
24. Супрун Э.В. Влияние рецепторного антагониста интерлейкина-1 на эффекты системы оксида азота при экспериментальном ишемическом инсульте // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2012. – том 21, № 1. – С. 11-15.
25. Суслина З.А. Очерки ангионеврологии // М.: Издательство «Атмосфера», 2005. – 368 с.
26. Суслина З.А., Румянцева С.А., Федин А.И., Танашян М.М. и др. Клиническая эффективность цитофлавина при дисциркуляторной энцефалопатии – хронической ишемии мозга (результаты многоцентрового рандомизированного исследования) // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2005. – №3. – С. 7-14.
27. Фокин В. Ф., Боголепова И. Н., Гутник Б. и др. Руководство по функциональной межполушарной асимметрии / М.: Научный мир, 2009. – 836 с.
28. Черниченко И.И. Облепиховое масло – универсальное лечебное средство // Terra Medica. – 2007. – № 1 (45). – С. 54-56
29. Чуканова Е.И., Боголепова А.Н. Возможности использования солкосерила в терапии дисциркуляторной энцефалопатии // Инсульт, 2007. – 21. – С. 57-63.
30. Шмидт Е.В., Лунев Д.К., Верещагин Н.В. Дисциркуляторная энцефалопатия. Сосудистые заболевания головного и спинного мозга. – М., 1976. – С. 227-244.
31. Bos D., M.J.M. van der Rijk, Geeraedts T.E.A., Hofman A. et al. Intracranial carotid artery atherosclerosis. Prevalence and risk factor in the general population // Stroke. – 2012. – 43(6). – P. 1878-1884.

32. Gorelick P. B., Alter M. The prevention of stroke. - The Parthenon Publishing Group, 2002. – 266 p.
33. Hankey G.J. Vitamin supplementation and stroke prevention // *Stroke*. – 2012. – 43. – P. 2814-2818.
34. Holschneider D.P., Leuchter A.F. Quantitative Electroencephalography: Neurophysiological Alternation in Normal Aging and Geriatric Neuropsychiatric Disorders // In textbook of Geriatric Neuropsychiatry edited by C.E. Coffy, 2000. – P. 285-310.
35. Nassief A., Marsh J.D., Statin therapy for stroke prevention // *Stroke*. – 2008. – 39(3). – P. 1042-1048.